

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vardenafil Rivopharm, 5 mg tabletid  
Vardenafil Rivopharm, 10 mg tabletid  
Vardenafil Rivopharm, 20 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Vardenafil Rivopharm 5 mg: üks tablett sisaldab vardenafiilvesinikkloriidi, mis vastab 5 mg vardenafiilile.

Vardenafil Rivopharm 10 mg: üks tablett sisaldab vardenafiilvesinikkloriidi, mis vastab 10 mg vardenafiilile.

Vardenafil Rivopharm 20 mg: üks tablett sisaldab vardenafiilvesinikkloriidi, mis vastab 20 mg vardenafiilile.

INN. *Vardenafilum*

Tedaolevat toimet omav abiaine:

5 mg: 1 tablett sisaldab 2,5 mg aspartaami (E951).

10 mg: 1 tablett sisaldab 5 mg aspartaami (E951).

20 mg: 1 tablett sisaldab 10 mg aspartaami (E951).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Vardenafil Rivopharm 5 mg on oranžid, 6 mm ümmargused, kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on märgistus "5".

Vardenafil Rivopharm 10 mg on oranžid, 7 mm ümmargused, kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on märgistus "10".

Vardenafil Rivopharm 20 mg on oranžid, 9 mm ümmargused, kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on märgistus "20".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Erektsioonihäirete ravi täiskasvanud meestel. Erektsoonihäirete all mõistetakse võimetust saavutada või säilitada piisavat suguti kõvastumist seksuaalvahekorra rahuldavaks läbiviimiseks.

Vardenafiili toimimiseks on vajalik seksuaalne stimulatsioon.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

#### Kasutamine täiskasvanud meestel

Soovitav annus on 10 mg, mis tuleb vajadusel sisse võtta 25...60 minutit enne seksuaaltegevust. Sõltuvalt toimest ja taluvusest võib annust suurendada 20 mg-ni või vähendada 5 mg-ni. Maksimaalne soovitatav annus on 20 mg. Maksimaalne soovitatav manustamissagedus on üks kord ööpäevas.

Vardenafil Rivopharm't võib manustada söögiaegadest sõltumatult. Toime algus võib edasi lükkuda, kui ravimit manustatakse koos rasvarikka toiduga (vt lõik 5.2).

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad ( $\geq 65$ -aastased)*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Siiski tuleb lähtuvalt individuaalsest taluvusest hoolikalt kaaluda annuse suurendamist maksimaalse annuseni 20 mg (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

##### *Maksakahjustus*

Kerge ja mõõduka maksakahjustuse (Child-Pugh' A-B) korral tuleb algannusena manustada 5 mg. Sõltuvalt efektiivsusest ja taluvusest võib annust järgnevalt suurendada. Mõõduka maksakahjustuse (Child-Pugh' B) korral on maksimaalne soovitatav annus 10 mg (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

##### *Neerukahjustus*

Kerge ja mõõduka neerukahjustuse korral ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens  $<30$  ml/min) patsientidel on algannus 5 mg. Sõltuvalt efektiivsusest ja taluvusest võib annust suurendada 10 mg ja 20 mg-ni.

#### Lapsed

Vardenafil Rivopharm ei ole näidustatud alla 18-aastastele isikutele. Puudub asjakohane näidustus Vardenafil Rivopharm kasutamiseks lastel.

#### Kasutamine koos teiste ravimitega

##### *Kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega*

Kasutamisel koos CYP3A4 inhibiitoritega, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, ei tohi vardenafiili annus ületada 5 mg (vt lõik 4.5).

#### Manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Vastunäidustatud on vardenafiili manustamine koos nitraatide või lämmastikoksiidi doonoritega (nt amüülnitrit) mistahes kujul (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Vardenafil Rivopharm on vastunäidustatud patsientidele, kes on kaotanud nägemise ühest silmast mitte-arteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärviga neuroopaatia (*non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION) tõttu sõltumata sellest, kas see episood oli või ei olnud seotud eelneva fosfodiesteras-5 (PDE5) inhibiitori kasutamisega (vt lõik 4.4).

Erektsioonihäirete raviks mõeldud ravimeid ei tohi üldjuhul kasutada meestel, kellel ei ole suguelu soovitatav (nt rasked südameveresoonehaigused, nagu ebastabiilne stenokardia või raske südamepuudulikkus [NYHA III või IV]).

Vardenafiili ohutust ei ole uuritud järgmiste haigustega patsientidel, mistõttu on neile ravimi kasutamine vastunäidustatud kuni täiendava informatsiooni selgumiseni:

- raske maksakahjustus (Child-Pugh' C),
- dialüüsi vajav lõppstaadiumis neeruhaigus,
- hüpotensioon (vererõhk  $<90/50$  mmHg),
- anamneesis hiljuti põetud insult või müokardiinfarkt (viimase 6 kuu jooksul),
- ebastabiilne stenokardia ja teadaolevad pärilikud silma võrkkesta degeneratiivsed haigused nagu *retinitis pigmentosa*.

Vardenafiili kasutamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitorite ketokonasooli ja itrakonasooliga (suukaudne ravimvorm) on vastunäidustatud üle 75-aastastele meestele.

Vastunäidustatud on vardenafiili kasutamine koos HIV-proteaasi inhibiitoritega, nagu ritonaviir ja indinaviir, kuna need on väga tugevad CYP3A4 inhibiitorid (vt lõik 4.5).

PDE5 inhibiitorite, sh vardenafiili, ja guanülaattsüklaasi stimulaatorite, nagu nt riotsiguat, kooskasutamine on vastunäidustatud, kuna võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon (vt lõik 4.5).

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Enne farmakoloogilise ravi määramist tuleb erektsioonihäire diagnoosimiseks ja võimalike põhjuste kindlakstegemiseks võtta anamnees ja teostada arstlik läbivaatus.

Enne erektsioonihäirete ravi alustamist peab arst hindama patsiendi südameveresoone seisundit, kuna seksuaalse aktiivsusega on seotud teatav risk südamele (vt lõik 4.3). Vardenafiilil on veresooni laiendav toime, mille tulemuseks on vähene ja mööduv vererõhu langus (vt lõik 5.1). Vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsiooniga (nt aordistenoos ja idiopaatiline hüpertroofiline subaortaalne stenoos) patsiendid võivad olla tundlikud vasodilataatorite, sh 5. tüüpi fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitorite toime suhtes.

Teatatud on tõsistest kardiovaskulaarsetest sündmustest, sealhulgas äkksurmast, tahhükardiast, müokardi infarktist, ventrikulaarsest tahhüarütmias, stenokardiast ja tserebrovaskulaarsetest häiretest (sh transitoorne isheemiline atakk ja ajuverejooks), mis olid ajalises seoses vardenafiili kasutamisega. Enamikul patsientidest, kellel need tekkisid, esinesid mõned kardiovaskulaarsed riskifaktorid. Ei ole võimalik kindlaks teha, kas nende sündmuste teke on otseselt seotud mõne riskifaktoriga, vardenafiili kasutamisega, seksuaalse aktiivsusega või nende kõigi või mõne muu teguri kombinatsiooniga.

Erektsioonihäirete raviks kasutatavaid ravimeid peavad ettevaatlikult tarvitama patsiendid, kellel esineb peenise anatoomiline deformatsioon (nt angulatsioon, kavernoosne fibroos või Peyronie tõbi) või kes põevad haigusi, mis võivad luua eelsoodumuse priapismi tekkeks (nt sirprakuline aneemia, hulgimüeloom või leukeemia).

Vardenafil Rivopharm tablettide ja teiste erektsioonihäirete ravimite kooskasutamise ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud. Seetõttu ei ole nende kombineerimine soovitatav.

Eakatel ( $\geq 65$ -aastased) patsientidel võib maksimaalne annus 20 mg olla halvemini talutav (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

##### *Kasutamine koos alfablokaatoritega*

Alfablokaatorite ja vardenafiili kooskasutamine võib mõnedel patsientidel põhjustada sümptomaatilise hüpotensiooni teket, kuna mõlemad ravimid on vasodilataatorid. Samaaegset ravi vardenafiiliga tohib alustada vaid juhul, kui patsient on alfablokaator-ravil stabiliseeritud. Alfablokaator-ravil stabiliseeritud patsientidel tuleb vardenafiili kasutamist alustada väikseima soovitatud algannusega, 5 mg tablettidega. Vardenafiili võib igal ajal manustada koos tamsulosiini või alfusosiiniga. Teiste alfablokaatorite ja vardenafiili samaaegsel kasutamisel tuleb kaaluda ravimite manustamist erinevatel aegadel (vt lõik 4.5). Nendel patsientidel, kes juba kasutavad vardenafiili optimaalset annust, tuleb alfablokaator-ravi alustada väikseima annusega. Alfablokaatori annuse järkjärguline suurendamine vardenafiili kasutataval patsientidel võib olla seotud vererõhu edasise langusega.

##### *Kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega*

Vältida tuleb vardenafiili samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A4 inhibiitorite itrakonasooli ja ketokonasooliga (suukaudne ravimvorm), kuna nende ravimite kombineerimise tagajärjeks on vardenafiili väga kõrge kontsentratsioon plasmas (vt lõigud 4.5 ja 4.3).

Vardenafiili annuse korrigeerimine võib vajalikuks osutada juhul, kui samaaegselt kasutatakse mõõdukaid CYP3A4 inhibiitoreid nagu erütromütsiin ja klaritromütsiin (vt lõigud 4.5 ja 4.2).

Greipfruudi või greipfruudimahla samaaegsel tarbimisel on oodata vardenafiili plasmakontsentratsiooni suurenemist. Sellist kombinatsiooni tuleb vältida (vt lõik 4.5).

### *Toime QTc-intervallile*

Vardenafiili ühekordsed suukaudsed annused 10 mg ja 80 mg on põhjustanud QTc-intervalli pikendamist keskmiselt vastavalt 8 msec ja 10 msec võrra. Vardenafiili ühekordsete 10 mg annuste manustamisel koos 400 mg gatifloksatsiiniga (toimeaine, millel on võrreldav toime QT-intervallile) ilmnes QTc-intervalli täiendav pikendamine 4 msec võrra mõlema toimeaine eraldi manustamisega võrreldes. Nende QT-intervalli muutuste kliiniline mõju on teadmata (vt lõik 5.1).

Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada ning seda ei saa üle kanda kõigile patsientidele igasugustes tingimustes, kuna see sõltub individuaalsetest riskifaktoritest ja tundlikkusest, mis võivad teatud patsiendil mistahes ajahetkel esineda. QTc-intervalli pikendavate ravimite, sh vardenafiili kasutamist tuleb võimalusel vältida vastavate riskifaktoritega patsientidel, milleks on näiteks hüpokaleemia, kaasasündinud QT-intervalli pikendamine, antiarütmikumide 1A klass (nt kinidiin, prokainamiid) või III klass (nt amiodaroon, sotalool) samaaegne kasutamine.

### *Toime nägemisele*

Vardenafil Rivopharm ja teiste PDE5 inhibiitorite kasutamisega seoses on kirjeldatud nägemisvälja defekte ja mitte-arteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärviga neuropaatia (NAION) juhtusid. Patsienti tuleb teavitada, et nägemisvälja defekti järsul tekkimisel tuleb lõpetada Vardenafil Rivopharm võtmine ja pidada kohe nõu arstiga (vt lõik 4.3).

### *Toime verejooksudele*

*In vitro* uuringud inimese trombotsüütidega näitavad, et vardenafiilil endal ei ole agregatsioonivastast toimet, kuid kõrgetes (terapeutilist taset ületavates) kontsentratsioonides potentseerib ta lämmastikoksiidi doonori naatriumnitroprussiidi agregatsioonivastast toimet. Inimestel ei avalda vardenafiil toimet veritsusajale ei üksinda ega kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega (vt lõik 4.5). Puuduvad andmed vardenafiili ohutuse kohta selle manustamisel hüübimishäirete või aktiivse peptilise haavandiga patsientidele. Seetõttu tohib vardenafiili nendele patsientidele manustada ainult pärast hoolikat kasu ja riski hindamist.

### *Abiaine*

Vardenafil Rivopharm sisaldab aspartaami, fenüülalaniini allikat, mis võib olla fenüülketonuuriaga inimestele kahjulik.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teiste ravimite toime vardenafiilile

#### *In vitro uuringud*

Vardenafiil metaboliseeritakse peamiselt maksa tsütokroom P450 (CYP) isoensüümi 3A4 poolt, teatud määral osalevad ka isoensüümid CYP3A5 ja CYP2C. Seetõttu võivad nende isoensüümide inhibiitorid aeglustada vardenafiili kliirensit.

#### *In vivo uuringud*

HIV-proteaasi inhibiitori indinaviiri (800 mg kolm korda ööpäevas), mis on tugev CYP3A4 inhibiitor, ja vardenafiili (10 mg tablett) koosmanustamise tulemusena suurenes vardenafiili kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) 16 korda ja maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) 7 korda. 24 tunni möödudes oli vardenafiili plasmakontsentratsioon langenud ligikaudu 4%-ni maksimaalsest plasmakontsentratsioonist ( $C_{max}$ ).

Vardenafiili (5 mg) ja ritonaviiri (600 mg kaks korda ööpäevas) koosmanustamisel suurenes vardenafiili  $C_{max}$  13 korda ja  $AUC_{0-24}$  49 korda. Selle koostoime põhjuseks on vardenafiili metabolismi blokeerimine maksas ritonaviiri poolt, mis on väga tugev CYP3A4 inhibiitor ja mis inhibeerib ka CYP2C9. Ritonaviiri toimel pikenes oluliselt vardenafiili poolväärtusaeg 25,7 tunnini (vt lõik 4.3).

Tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli (200 mg) manustamine samaaegselt vardenafiliga (5 mg) viis vardenafiili AUC 10-kordse ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) 4-kordse suurenemiseni (vt lõik 4.4).

Kuigi spetsiifilisi koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud, võib teiste tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt itrakonasool) samaaegsel kasutamisel oodata vardenafiili plasmakontsentratsiooni väärtusi, mis on võrreldavad ketokonasooli samaaegsel kasutamisel saadud väärtustega. Vardenafiili ja tugevate CYP3A4 inhibiitorite nagu itrakonasooli ja ketokonasooli (suukaudne manustamine) samaaegsest kasutamisest tuleb hoiduda (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Üle 75-aastastele meestele on vardenafiili kasutamine koos itrakonasooli või ketokonasooliga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

CYP3A4 inhibiitori erütromütsiini (500 mg kolm korda ööpäevas) ja vardenafiili (5 mg) koosmanustamise tulemusena suurenes vardenafiili AUC 4 korda ja  $C_{max}$  3 korda. Kuigi spetsiifilist koostoimeuuringut ei ole läbi viidud, on klaritromütsiini samaaegsel manustamisest oodata sarnast toimet vardenafiili AUC ja  $C_{max}$  väärtustele. Kasutamisel koos mõõduka CYP3A4 inhibiitoriga, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, võib vajalikuks osutuda vardenafiili annuse korrigeerimine (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Mittespetsiifiline tsütokroom P450 inhibiitor tsimetidiin (400 mg kaks korda ööpäevas) ei mõjutanud tervetel vabatahtlikel vardenafiiliga (20 mg) kooskasutamisel viimase AUC-d ega maksimaalset plasmakontsentratsiooni.

Greipfruudimahl, mis on nõrk CYP3A4 sooleseina ainevahetuse inhibiitor, võib põhjustada vardenafiili plasmakontsentratsiooni mõõdukat suurenemist (vt lõik 4.4).

Vardenafiili (20 mg) farmakokineetika ei muutunud, kui samaaegselt manustati  $H_2$ -retseptorite blokaatorit ranitidiini (150 mg kaks korda ööpäevas), digoksiini, varfariini, glibenklamiidi, alkoholi (keskmine maksimaalne alkoholisisaldus veres 73 mg/dl) või antatsiidi (magneesiumhüdroksiid/alumiiniumhüdroksiid) ühekordseid annuseid.

Kuigi kõigi ravimitega ei ole teostatud spetsiifilisi koostoimeuuringuid, näitas populatsiooni farmakokineetiline analüüs, et järgnevalt nimetatud ravimid ei mõjuta samaaegsel kasutamisel vardenafiili farmakokineetikat: atsetüülsalitsüülhape, AKE-inhibiitorid, beetablokaatorid, nõrgad CYP3A4 inhibiitorid, diureetikumid ja diabeediravimid (sulfanüüluurea preparaadid ja metformiin).

#### Vardenafiili toime teistele ravimitele

Puuduvad andmed vardenafiili ja mittespetsiifiliste fosfodiesteraasi inhibiitorite, nt teofülliin või dipüridamool koostoime kohta.

#### *In vivo uuringud*

18 terve meessoost isikuga läbi viidud uuringus ei täheldatud sublingvaalse nitroglütseriini (0,4 mg) vererõhku alandava toime tugevnemist, kui vardenafiili (10 mg) manustati 1...24 tundi enne nitroglütseriini annuse manustamist. Vardenafiil annuses 20 mg tabletina viis sublingvaalse nitroglütseriini (0,4 mg) vererõhku alandava toime tugevnemiseni, kui viimast manustati tervetele keskealiste isikutele 1-4 tundi pärast vardenafiili manustamist. Toimet vererõhule ei täheldatud, kui nitroglütseriini manustati 24 tundi pärast vardenafiili ühekordse 20 mg tableti annuse manustamist. Samas puuduvad andmed nitraatide hüpotensiivse toime võimaliku tugevnemise kohta vardenafiili toimel patsientidel, mistõttu on nende koosmanustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Nikorandiil sisaldab kaaliumikanali aktivaatorit ja nitraati. Nitraadi sisaldusest tingituna on võimalik oluline koostoime vardenafiiliga.

Kuna monoterapia alfablokaatoriga võib põhjustada märkimisväärset vererõhu langust (eriti posturaalset hüpotensiooni ja minestust), viidi läbi koostoimeuuringud vardenafiiliga. Kahes tervete normotensiivsete vabatahtlikega läbiviidud koostoimeuuringus on pärast alfablokaatorite tamsulosiini või terasosiini annuse kiiret suurendamist hüpotensiooni (mõnedel juhtudel sümptomaatilise) kirjeldatud märkimisväärsel arvul uuringus osalejatest, kes kasutasid samaaegselt vardenafiili. Terasosiiniga ravitud patsientidel esines hüpotensiooni sagedamini vardenafiili ja terasosiini koosmanustamisel kui juhul, mil nende ravimite manustamise vaheline intervall oli 6 tundi.

Stabiilses annuses tamsulosiini, terasosiini või alfusosiini ravi saavatel eesnäärme healoomulise hüperplaasiaga patsientidel on vardenafiiliga läbiviidud koostoimeuuringutes saadud järgmised

tulemused:

- Kui vardenafiili (tabletid) manustati annuses 5, 10 või 20 mg stabiilse tamsulosiinravi foonil, ei täheldatud sümptomaatilist vererõhu langust, kuigi kolmel tamsulosiiniga ravitud patsiendil 21-st tekkis seistes mõõdetud süstoolse vererõhu mõõduv langus alla 85 mmHg.
- Kui vardenafiili (tabletid) annuses 5 mg manustati samaaegselt 5 või 10 mg terasosiiniga, tekkis sümptomaatiline posturaalne hüpotensioon ühel patsiendil 21-st. Hüpotensiooni ei täheldatud juhul, kui 5 mg vardenafiili ja terasosiini manustamise vahe oli 6 tundi.
- Kui vardenafiili manustati annuses 5 või 10 mg stabiilse alfososiinravi foonil, ei täheldatud platseeboga võrreldes sümptomaatilist vererõhu langust.

Seetõttu tohib samaaegset ravi alustada ainult juhul, kui patsient on alfablokaator-ravil stabiliseeritud. Alfablokaator-ravil stabiliseeritud patsientidel tuleb vardenafiili kasutamist alustada väikseima soovitatud algannusega 5 mg. Vardenafil Rivopharm't võib igal ajal manustada koos tamsulosiini või alfososiiniga. Teiste alfablokaatorite ja vardenafiili samaaegsel kasutamisel tuleb kaaluda ravimite manustamist erinevatel aegadel (vt lõik 4.4).

Olulisi koostoimeid ei ilmnenud CYP2C9 poolt metaboliseeritava varfariini (25 mg) või digoksiini (0,375 mg) samaaegsel manustamisel vardenafiiliga (20 mg). Vardenafiili (20 mg tabletid) samaaegne manustamine ei mõjutanud glibenklamiidi (3,5 mg) suhtelist biosaadavust. Spetsiifilises uuringus, kus hüpertensiivsed patsiendid manustasid üheaegselt vardenafiili (20 mg) ja pikendatud toimeajaga nifedipiini (30 mg või 60 mg), täheldati lamavas asendis mõõdetud süstoolse vererõhu täiendavat langust 6 mmHg võrra ja lamavas asendis mõõdetud diastoolse vererõhu langust 5 mmHg võrra, millega kaasnes südame löögisageduse kiirenemine 4 löögi võrra minutis.

Vardenafiili (20 mg tabletid) ja alkoholi (keskmine maksimaalne alkoholisisaldus veres 73 mg/dl) kooskasutamisel ei põhjustanud vardenafiil alkoholi toime tugevnemist vererõhule ja südame löögisagedusele ning ei muutunud ka vardenafiili farmakokineetika.

Vardenafiil (10 mg) ei potentseeri atsetüülsalitsüülhappe (2 x 81 mg) poolt põhjustatud veritsusaja pikenemist.

#### Riotsiguaat

Prekliinilistest uuringutest ilmnas, et PDE5 inhibiitorite kombineerimisel riotsiguaadiga, toimus süsteemse vererõhu lisa langus. Kliinilistes uuringutes on täheldatud, et riotsiguaat suurendab PDE5 inhibiitorite hüpotensiivset toimet. Uuritud populatsioonis selle kombinatsiooni soodustavat mõju ei täheldatud. PDE5 inhibiitorite, sh vardenafiili, ja riotsiguaadi kooskasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Vardenafil Rivopharm ei ole näidustatud kasutamiseks naistele. Rasedatel ei ole vardenafiili uuringuid läbi viidud. Andmed fertiilsuse kohta puuduvad.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Kuna vardenafiili kliinilistes uuringutes on kirjeldatud peeringlust ja nägemishäireid, peavad patsiendid enne autojuhtimist või masinate käsitlemist teadma, kuidas nad Vardenafil Rivopharm'le reageerivad.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Vardenafiili tablettidega läbiviidud kliinilistes uuringutes teada antud kõrvaltoimed olid üldiselt mõõduvad ja kerge või mõõduka raskusega. Kõige sagedasem kõrvaltoime, mis esines  $\geq 10\%$  patsientidest, oli peavalu.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt MedDRA-esinemissageduse konventsioonile: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kirjeldatud on järgmisi kõrvaltoimeid.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Sage</b> ( $\geq 1/100$ kuni <1/10)	<b>Aeg-ajalt</b> ( $\geq 1/1000$ kuni <1/100)	<b>Harv</b> ( $\geq 1/10\ 000$ kuni <1/1000)	<b>Teadmata</b> (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>				Konjunktiviit	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Allergiline turse ja angioödeem	Allergiline reaktsioon	
<b>Psühhiaatrilised häired</b>			Unehäired	Ärevus	
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu	Pearinglus	Unisus Paresteesia ja düsesteesia	Minestus Krambihoog Amneesia Transitoorne isheemiline atakk	Ajuverejooks
<b>Silma kahjustused</b>			Nägemishäire Okulaarne hüperemia Värvitaju häired Silmavalu ja ebamugavustunne silmades Fotofoobia	Silmasisese rõhutõus Suurenenud pisaravool	Mittearteriiline eesmine isheemiline nägemisnärvineuropaatia Nägemisvälja defektid
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>			Tinnitus Peapööritus		Järsku tekkiv kurtus
<b>Südame häired</b>			Südamepekslemine Tahhükardia	Müokardiinfarkt Ventriculaarne tahhüarütmia Stenokardia	Äkksurm
<b>Vaskulaarsed häired</b>		Näopunetus		Hüpertensioon Hüpotensioon	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		Ninakinnisus	Hingeldus Ninaurgete kinnisus	Ninaverejooks	
<b>Seedetrakti häired</b>		Düspepsia	Mao-söögitoru reflukshaigus Gastriit Seedetrakti- ja kõhuvalu Kõhulahtisus Oksendamine Iiveldus Suukuivus		
<b>Maksa ja</b>			Transaminaaside	Gamma-	

<b>sapiteede häired</b>			aktiivsuse suurenemine	glutamüül-transferaasi aktiivsuse suurenemine	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			Erüteem Lööve	Valgustundlikkusreaktsioon	
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>			Seljavalu Vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine Müalgia Lihastoonuse ja krampide esinemise suurenemine		
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>					Hematuuria
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>			Tugevam erektsioon	Priapism	Peenise hemorraagia Hematospermia
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>			Halb enesetunne	Valu rindkeres	

Kliinilistes uuringutes ja spontaansetes turuletulekujärgetes andmetes kõigi PDE5 inhibiitorite, sh vardenafiili kasutamise kohta on teada antud peenise hemorraagiast, hematospermias ja hematuuriast.

Vardenafiili 20 mg tablettide annuse kasutamisel esines eakatel ( $\geq 65$ -aastased) patsientidel sagedamini peavalusid (16,2% *versus* 11,8%) ja pearinglust (3,7% *versus* 0,7%) kui noorematel patsientidel (<65-aastased). Üldiselt on kõrvaltoimete (eriti pearinglus) esinemissagedus olnud pisut suurem hüpertensiooniga patsientidel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Ühekordse annuse uuringutes vabatahtlikel olid annused kuni 80 mg vardenafiili (tabletid) (80 mg kaasa arvatud) päevas talutavad ilma, et oleks avaldunud tõsiseid kõrvaltoimeid.

Vardenafiili manustamisel suuremates annustes ja sagedamini (40 mg tabletid kaks korda ööpäevas), kui näeb ette soovitatav annustamisskeem, on kirjeldatud raske seljavalu juhtusid. See ei olnud seotud toksilise toimega lihastele või närvisüsteemile.

Üleannustamise korral tuleb vastavalt vajadusele rakendada sümptomaatilisi toetavaid ravimeetmeid. Dialüüs ei kiirenda ravimi kliirensit, kuna vardenafiil on suures osas seondunud plasmavalkudega ega eritu olulisel määral uriiniga.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**



Farmakoterapeutiline rühm: uroloogias kasutatavad ained, erektsioonihäirete korral kasutatavad ained, ATC-kood: G04BE09.

Vardenafiil on suukaudne ravim erektsioonivõime parandamiseks erektsioonihäiretega meestel. Loomulikul viisil, st koos seksuaalse stimulatsiooniga taastab vardenafiil häirunud erektsioonivõime, suurendades vere juurdevoolu peenisesse.

Peenise erektsioon on hemodünaamiline protsess. Seksuaalse stimulatsiooni ajal vabaneb lämmastikoksiid. See aktiveerib ensüümi guanülaattsüklaasi, mille tulemuseks on tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) taseme tõus kavernooskehas. See omakorda kutsub esile silelihaste lõdvestuse ja võimaldab vere suuremat sissevoolu peenisesse. cGMP taset reguleerib selle sünteesi kiirus guanülaattsüklaasi vahendusel ja lagunemise kiirus cGMP-d hüdrolüüsivate fosfodiesterasaaside (PDE) vahendusel.

Vardenafiil on tugev ja selektiivne cGMP-spetsiifilise 5. tüüpi fosfodiesterasaasi (PDE5) inhibiitor, mis on tähtsaim PDE inimese kavernooskehas. Vardenafiil suurendab tõhusalt endogeense lämmastikoksiidi toimet kavernooskehas, pärssides PDE5. Kui lämmastikoksiid vabaneb vastuseks seksuaalsele stimulatsioonile, viib PDE5 inhibeerimine vardenafiili toimel cGMP taseme tõusuni kavernooskehas. Seetõttu on vardenafiili kasuliku terapeutilise toime saavutamiseks vajalik seksuaalne stimulatsioon.

*In vitro* uuringud on näidanud, et vardenafiil pärssib PDE5 tugevamalt kui teisi teadaolevaid fosfodiesterase (>15 korra enam kui PDE6, >130 korra enam kui PDE1, >300 korra enam kui PDE11 ja >1000 korra enam kui PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 ja PDE10).

Peenise pletüsmograafia (RigiScan) uuringus tagas 20 mg vardenafiili suguühteks piisava erektsiooni (60% rigiidsus RigiScan'i järgi) mõnedel meestel juba 15 minutit pärast manustamist. Katseisikute üldine reageerimine vardenafiilile muutus platseeboga võrreldes statistiliselt oluliseks 25 minutit pärast manustamist.

Vardenafiil põhjustab vähest ja mööduvat vererõhu langust, mis enamikul juhtudel ei väljendu kliiniliselt. Lamavas asendis mõõdetud süstoolse vererõhu keskmine maksimaalne langus pärast 20 mg ja 40 mg vardenafiili manustamist oli -6,9 mmHg 20 mg toimel ja -4,3 mmHg 40 mg toimel võrreldes platseeboga. Need toimed on kooskõlas PDE5-inhibiitorite veresooni laiendava toimega ning on arvatavasti tingitud cGMP taseme tõusust veresoonte silelihasrakkudes. Tervetel vabatahtlikel meestel ei ilmnenud vardenafiili kuni 40 mg suukaudsete annuste ühekordse või korduva manustamise tulemusena kliiniliselt olulisi muutusi EKGs.

59 terve mehega läbi viidud ühekordse annuse topeltpimedas, ristuva ülesehitusega randomiseeritud uuringus võrreldi vardenafiili (10 mg ja 80 mg), sildenafili (50 mg ja 400 mg) ja platseebo toimet QT-intervallile. Moksifloksatsiini (400 mg) kasutati uuringus aktiivse kontrollravimina. Toimet QT-intervallile mõõdeti üks tund pärast manustamist (vardenafiili keskmine  $t_{max}$ ). Uuringu esmane eesmärk oli välja lülitada vardenafiili ühekordse 80 mg suukaudse annuse suurem kui 10 msek toime (st demonstreerida toime puudumist) QTc-intervallile platseeboga võrreldes, mida mõõdeti Fridericia korrektsioonivalemi ( $QTcF=QT/RR^{1/3}$ ) muutuse järgi algväärtusest 1 tunni möödumisel ravimi manustamisest. Vardenafiili puhul saadud tulemused näitasid 1 tund pärast manustamist QTc-intervalli pikenedamist (Fridericia) 8 msek (90% CI: 6...9) ja 10 msek (90% CI: 8...11) ning QTci pikenedamist 4 msek (90% CI: 3...6) ja 6 msek (90% CI: 4...7) võrra vastavalt 10 mg ja 80 mg annuse puhul platseeboga võrreldes.  $t_{max}$  ajal jäi uuringu puhul kehtestatud piiridest välja ainult vardenafiili 80 mg annusest tingitud QTcF keskmine muutus (keskmine muutus 10 msek, 90% CI: 8...11).

Individaalseid korrektsioonivalemeid kasutades jäid kõik väärtused kehtestatud piiridesse.

44 terve vabatahtlikuga läbi viidud eraldi turuletulekujärgses uuringus manustati vardenafiili 10 mg või sildenafili 50 mg ühekordseid annuseid koos 400 mg gatifloksatsiiniga, ravimiga, millel on võrreldav toime QT-intervallile. Nii vardenafiili kui sildenafili puhul ilmnes QTc-intervalli pikenedamine 4 msek (vardenafiil) ja 5 msek (sildenafil) võrra mõlema ravimi eraldi manustamisega

võrreldes. Nende QT-intervalli muutuste tegelik kliiniline mõju on teadmata.

#### Lisainfo kliinilistest uuringutest

Kliinilistes uuringutes manustati vardenafiili enam kui 17 000 erektsioonihäirega mehele vanuses 18...89 aastat, kellest paljudel esines mitmeid kaasnevaid haigusi. Enam kui 2500 patsienti on vardenafiili kasutanud kuus kuud või kauem. Nendest 900 on ravi saanud aasta või kauem.

Esindatud olid järgmised patsientide grupid: eakad (22%), hüpertensiooni (35%), diabeedi (29%), südame isheemiatõve ja teiste kardiovaskulaarsete haiguste (7%), kroonilise kopsuhaiguse (5%), hüperlipideemia (22%) ja depressiooniga (5%) patsiendid ning radikaalse prostatektoomia läbinud patsiendid (9%). Kliinilistes uuringutes ei olnud esindatud järgmised grupid: eakad (>75 eluaasta, 2,4%) ja teatud kardiovaskulaarsete haigustega patsiendid (vt lõik 4.3). Kliinilisi uuringuid ei ole teostatud patsientidega, kellel esineb kesknärvisüsteemi haigus (v.a seljaajukahjustus), raske neeru- või maksapuudulikkus, kes on läbi teinud vaagnapiirkonna operatsiooni (v.a närve säästev prostatektoomia) või trauma või kiiritusravi ning kellel esineb madal libiido või peenise anatoomiline deformatsioon.

Kesksetes uuringutes viis ravi vardenafiiliga (tabletid) erektsioonivõime paranemiseni platseeboga võrreldes. Vähesest hulgast patsientidest, kes olid vahekorras kuni 4...5 tundi pärast ravimi manustamist, saavutas ja säilitas erektsiooni suurem arv patsiente kui platseebo puhul.

Fikseeritud annuse uuringutes (tabletid) suurel arvul erektsioonihäiretega meestel saavutas kolmekuulise uuringuperioodi jooksul eduka erektsiooni 68% (5 mg), 76% (10 mg) ja 80% (20 mg) patsientidest võrreldes 49%-ga platseebo puhul. Ereksiooni säilitamise võime nende erektsioonihäiretega meeste seas oli 53% (5 mg), 63% (10 mg) ja 65% (20 mg) võrreldes 29%-ga platseebot saanutel.

Suuremate efektiivsusuuringute ühendatud andmete põhjal oli vardenafiili toimel eduka erektsiooni saavutanud patsientide osakaal järgmine: psühhogeenne erektsioonihäire (77...87%), kombineeritud erektsioonihäire (69...83%), orgaaniline erektsioonihäire (64...75%), eakad (52...75%), südame isheemiatõbi (70...73%), hüperlipideemia (62...73%), krooniline kopsuhaigus (74...78%), depressioon (59...69%) ja samaaegset antihüpertensiivset ravi saavad patsiendid (62...73%).

Diabeediga patsientidel teostatud kliinilises uuringus parandas vardenafiil annustes 10 mg ja 20 mg platseeboga võrreldes oluliselt erektsioonivõimet, edukaks vahekorras piisava erektsiooni saavutamise ja säilitamise võimet ning peenise rigiidsust. Ereksiooni saavutamise ja säilitamise võimet täheldati 61% ja 49% patsientidest, kes said 10 mg ning 64% ja 54% patsientidest, kes said 20 mg vardenafiili, võrreldes 36% ja 23%-ga platseebot saanud patsientidest. Patsiendid said ravi kolme kuu jooksul.

Kliinilises uuringus, kus osalesid prostatektoomia läbi teinud patsiendid, parandas vardenafiil annustes 10 mg ja 20 mg platseeboga võrreldes oluliselt erektsioonivõimet, edukaks vahekorras piisava erektsiooni saavutamise ja säilitamise võimet ning peenise rigiidsust. Ereksiooni saavutamise ja säilitamise võimet täheldati 47% ja 37% patsientidest, kes said 10 mg ning 48% ja 34% patsientidest, kes said 20 mg vardenafiili, võrreldes 22% ja 10%-ga platseebot saanud patsientidest. Patsiendid said ravi kolme kuu jooksul.

Erinevate annuste kliinilises uuringus, kus osalesid seljaajukahjustusega patsiendid, parandas vardenafiil platseeboga võrreldes oluliselt erektsioonivõimet, edukaks vahekorras piisava erektsiooni saavutamise ja säilitamise võimet ning peenise rigiidsust. Patsientide arv, kellel taastus normaalne IIEF (*International Index for Erectile Function*) skoor (>26), oli 53% vardenafiili grupis võrreldes 9%-ga platseebogrupis. Kliiniliselt ja statistiliselt olulist ( $p<0,001$ ) erektsiooni saavutamise ja säilitamise võimet täheldati 76% ja 59% vardenafiili grupi ning 41% ja 22% platseebogrupi patsientidest, kes said ravi kolme kuu jooksul.

Vardenafiili ohutus ja efektiivsus püsis pikaajaliste uuringute vältel.

#### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta erektsioonihäirete ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Tablettides olev vardenafiil imendub kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub mõnedel meestel juba 15 minutit pärast ravimi suukaudset manustamist. Ent 90% juhtudest saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon 30...120 minuti (keskmiselt 60 minuti) jooksul pärast ravimi suukaudset manustamist tühja kõhuga. Keskmise absoluutne biosaadavus suukaudsel manustamisel on 15%. Pärast vardenafiili suukaudset manustamist suurenevad AUC ja  $C_{max}$  peaaegu proportsionaalselt annusega (soovitatud annusevahemikus 5...20 mg).

Kui vardenafiili tablette manustatakse koos rasvarikka toiduga (toidu rasvasisaldus 57%), väheneb imendumise kiirus: keskmine  $t_{max}$  pikeneb 1 tunni võrra ja  $C_{max}$  väheneb keskmiselt 20%. Vardenafiili AUC ei muutu. Kui toidu rasvasisaldus on 30%, ei ole vardenafiili imendumise kiirus ja imendunud kogus ( $t_{max}$ ,  $C_{max}$  ja AUC) erinevad tühja kõhuga manustamisest.

### Jaotumine

Vardenafiili keskmine jaotusruumala tasakaaluolekus on 208 l, mis näitab jaotumist kudedesse.

Vardenafiil ja tema ringlev põhimetaboliit (M1) on suurel määral seondunud plasmavalkudega (ligikaudu 95% vardenafiili või M1 puhul). Nii vardenafiili kui M1 puhul ei sõltu valkudega seondumine ravimi üldkontsentratsioonist.

Tervetel katseisikutel oli 90 minutit pärast vardenafiili manustamist ravimi sisaldus ejakulaadis 0,00012% manustatud annusest.

### Biotransformatsioon

Tablettides olevat vardenafiili metaboliseerib peamiselt maksa tsütokroom P450 (CYP) isoensüüm 3A4, teatud määral ka isoensüümid CYP3A5 ja CYP2C.

Inimestel tekib üks ringlev põhimetaboliit (M1) vardenafiili desetiülimisel ja läbib täiendava metabolismi eliminatsiooni poolväärtusajaga plasmas umbes 4 tundi. Osa M1-st on süsteemis ringes glükuroniidi kujul. Metaboliidil M1 on vardenafiiliga sarnane selektiivsus fosfodiesteraaside suhtes ja selle toime 5. tüüpi fosfodiesteraasile *in vitro* on ligikaudu 28% vardenafiiliga võrreldes, andes osakaaluks ravimi toimes ligikaudu 7%.

Vardenafiili 10 mg suus dispergeeruvaid tablette saavatel patsientidel oli vardenafiili keskmine lõplik poolväärtusaeg vahemikus 4...6 tundi. Metaboliidi M1 eliminatsiooni poolväärtusaeg on vahemikus 3...5 tundi, sarnaselt lähteravimile.

### Eritumine

Vardenafiili kogukliirens on 56 l/h, mis annab terminaalseks poolväärtusajaks ligikaudu 4...5 tundi. Pärast suukaudset manustamist eritub vardenafiil metaboliitide kujul peamiselt väljaheitena (umbes 91...95% manustatud annusest) ja väiksemal määral uriiniga (ligikaudu 2...6% manustatud annusest).

### Farmakokineetika erinevatel patsiendigruppidel

#### Eakad

Tervetel vabatahtlikel eakatel (65-aastased ja vanemad) vähenes vardenafiili kliirens võrreldes tervete nooremate vabatahtlikega (18...45-aastased). Eakatel oli keskmiselt 52% kõrgem AUC ja 34% kõrgem  $C_{max}$  kui noorematel meestel, kes võtsid vardenafiili tablette (vt lõik 4.2).

#### Neerukahjustus

Kerge ja mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min) vabatahtlikel oli vardenafiili farmakokineetika sarnane normaalse neerufunktsiooniga kontrollisikutega. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) vabatahtlikel oli keskmine AUC suurenenud 21% ja keskmine  $C_{max}$  vähenenud 23% võrreldes vabatahtlikega, kellel neerupuudulikkust ei esinenud.

Kreatiini kliirensi ning vardenafiili AUC ja  $C_{\max}$  vahel statistiliselt olulist seost ei täheldatud (vt lõik 4.2). Dialüüsi vajavatel patsientidel ei ole vardenafiili farmakokineetikat uuritud (vt lõik 4.3).

#### *Maksakahjustus*

Kerge ja mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' A ja B) patsientidel vähenes vardenafiili kliirens proportsionaalselt maksakahjustuse raskusega. Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' A) patsientidel suurenesid keskmine AUC ja  $C_{\max}$  vastavalt 17% ja 22% tervete kontrollisikutega võrreldes. Mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' B) patsientidel suurenesid keskmine AUC ja  $C_{\max}$  vastavalt 160% ja 133% võrra tervete kontrollisikutega võrreldes (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' C) patsientidel ei ole vardenafiili farmakokineetikat uuritud (vt lõik 4.3).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mikrokristalliline tselluloos  
Krospovidoon  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Aspartaam (E951)  
Titaandioksiid (E171)  
Punane raudoksiid (E172)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium/alumiinium blister.

Pakendis:

5 mg: 2, 4, 8, 12 või 20 tabletti.  
10 mg: 2, 4, 8, 12, 20 või 24 tabletti.  
20 mg: 2, 4, 8, 12, 20 või 24 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Rivopharm Ltd.  
17 Corrig Road, Sandyford  
Dublin 18  
Iirimaa

**8. MÜÜGILOA NUMBRID**

5 mg: 958217  
10 mg: 958317  
20 mg: 958417

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.01.2018

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

oktoober 2020